

免疫及び抗体を考慮したエージェントベース感染モデル

萩林成章（千葉工業大学名誉教授）

An Agent-Based Model of Infectious Diseases that Incorporates the Role of immune Cells and Antibodies

Shigeaki Ogibayashi Emeritus Professor of Chiba Institute of Technology

キーワード： ABM, 感染モデル, ウイルス, 免疫, 抗体, パンデミック

1 はじめに

中国発のコロナウイルスは沈静化しているが、地球環境高温化に伴い新たな病原体によるパンデミックの問題が浮上している。パンデミックの問題は古くからの課題であり、種々のモデルが提案されている。それらは大きく二つに大別される。

一つはSIRモデルに代表されるシステムダイナミックモデルである。これらは感染確率と回復確率をパラメータで与えたものであり、人間の免疫力の多様性が考慮されていないだけでなく、回復過程のモデル化がされていないため、どのような条件が回復に影響するかについての知見は得られない。

もう一つのタイプはエージェントベース（以後ABM）モデルである。この手法は人間の多様性を考慮したモデル化が可能であるが、これらの多くは、感染過程はボトムアップにモデル化されているものの、回復過程はボトムアップにモデル化されていないものが殆どである。

一方、近年の疫学的研究では、感染後最初に機能するのは自然免疫であり、自然免疫によるウイルスの体外への排出がウイルス増殖に追い付かないと、体温が上昇し、それでも免疫効果が不足であれば抗体が発生する、ということが知られている。また1°Cの体温上昇で免疫力は5倍に増加することも知られている。しかし、これらの知見を考慮して回復過程をモデル化した例は見られない。

そこで本研究では感染過程はランダム移動を仮定して単純化し、回復過程は上述の疫学的知見に基づいて精緻にモデル化し、パンデミックの拡大と収束に至る統計的実態を再現するモデルを構築し、種々の対策効果について検討した(Ogibayashi, 2023)。

2 モデル

本モデルでは免疫と抗体及びウイルス個数を考慮し、感染後回復過程を医学的知見に基づきボトムアップにモデル化した。一方感染過程はランダムを仮定して簡略化した。計算の仮定は以下のとおりである。

- (1) 初期には2000のエージェントが2次元空間にランダムに位置し、その内の一人が多数のウイルスを保有する感染者と仮定する。
- (2) 各エージェントは所定の最大距離範囲内でランダムに移動し、感染者との距離が所定の距離内であれば感染すると仮定する。
- (3) 感染者は呼吸等によって毎期体内ウイルス数の所定

- 割合(virus releasing ratio)のウイルス数を体外に排出し、被感染者はその所定割合(virus absorbing ratio)のウイルスを体内に取り込む。
- (4) 感染すると最初に自然免疫がウイルスを攻撃し、その効果がウイルス増殖に追い付かないと抗体が生成し、共に所定の割合(virus attack rate of immune cells または virus attack rate of antibodies)で系外にウイルスを排出する。この時、系外に排出されるウイルス数はその時点のウイルス数に比例すると仮定する。この仮定は実システムでは体温上昇による免疫力向上に相当する。また排出割合は自然免疫に比べ抗体の方が大きいと仮定し、夫々エージェント固有の値と仮定する。
- (5) 抗体の発生は感染から所定期間(Elapsed time for antibodies emergence)経過後時点のウイルス数が感染時のウイルス数の定数倍(Multiple for antibodies emergence)以上の場合と仮定する。
- (6) 上記英字で書かれたパラメータは一様乱数で決定しエージェント固有の値と仮定する。
- (7) 系外からの新たな感染者の侵入及び感染者の意図的隔離はないものと仮定する。死亡は無視する。

3 計算結果

3.1 感染者数,新規感染者数,新規回復者数の関係及び実データとの比較

図1 感染者数,新規感染者数,新規回復者数の経時変化の計算結果を示す。

パンデミック初期には新規感染者数の増加がみられ、その後少し遅れて新規回復者数が増加し、ある時点で新規感染者数を上回り、その時点で、感染者数はピークとなる。その後各指標とも減少を維持しパンデミック収束となる。

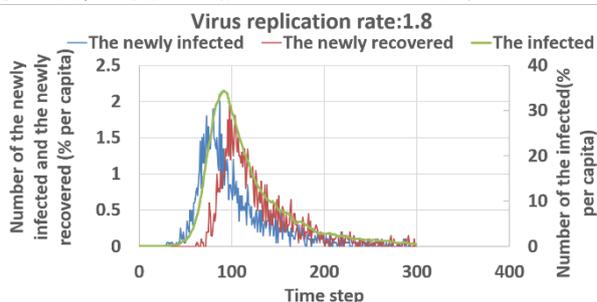


図1 感染者数,新規感染者数,新規回復者数の経時変化計算結果

図2に日本におけるパンデミック初期の同様のデータを示す。茶色線は新規感染者数,緑色線は新規回復者数である。また図3は同時期の感染者数の推移である。4月30日時点で新規回復者数が新規感染者数を上回り、その時点で感染者数がピークを迎え、その後各指標とも減少している。このことは本モデルが定性的に実現現象を再現していること

を示している。

Newly Infected vs. Newly Recovered in Japan

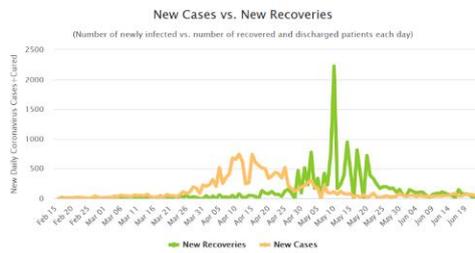
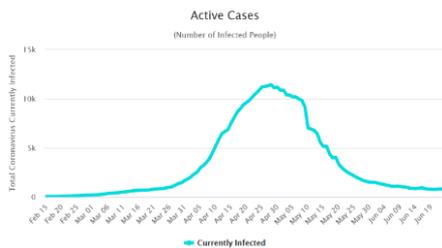


図2 日本におけるパンデミック期初期の新規感染者数(茶色),新規回復者数(緑色)の推移

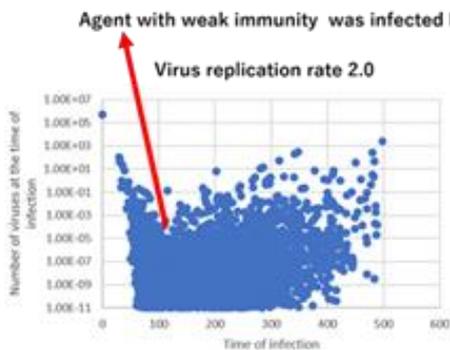
Active Cases in Japan



頭3 日本におけるパンデミック期初期の感染者数の推移

3.2 パンデミック収束と非収束における系内ウイルス数の変化

パンデミック収束にはウイルス増殖率が大きく影響する。本計算条件では、ウイルス増殖率 1.8 以下ではパンデミックは収束し 2.0 では収束せず全員が感染者となり回復することはない、という結果となった。その原因を解析した結果、パンデミック収束の場合には、感染時のウイルス数は時間経過と共に低下しているのに対し、パンデミック非収束の場合には、図4に示すように、免疫効果がウイルス増殖率に追いつけない低免疫の人が感染して以降、その体内でウイルスが無限に増殖し、他人への感染の伝播で本来免疫力が十分な人も一度に大量のウイルスが移転されるために免疫効果がウイルス増殖に追い付かない事態となり感染時のウイルス数が増加するためであることが分かった。このことから、重度の感染者はすみやかに隔離することが重要であるといえる。



頭4 パンデミックが収束しない場合(ウイルス増殖率が高く感染者隔離がない場合)のエージェント毎の感染時ウイルス数の経時変化

なお、パンデミックが収束する状況下で、重度の感染者が生

じる場合、その理由は、本人が感染に気が付かないまま短期間に感染を繰り返すためであることが分かった。

3.3 パンデミック収束に及ぼす自然免疫及び抗体の効果

2.1 の仮定(4)では免疫によって系外に排出されるウイルス数はその時点のウイルス数に比例すると仮定した。この仮定は体温上昇による免疫力向上効果に相当する。一方、単位時間当たり系外に排出されるウイルス数はウイルス個数に依存しないと仮定した場合、わずかなウイルス増殖率の差によって、パンデミックは生じないか、もしくは生じればパンデミックは収束しない結果となった。これは明らかに事実と反する。また抗体が発生しないと仮定した計算では、パンデミック収束に必要な上限のウイルス増殖率は、低下するものの、感染者数等の増加現象の傾向は変わらなかった。このことからパンデミック収束に必要な不可欠な要因は、体温上昇による免疫力向上効果であり、抗体の発生は二次的效果であることが分かった。

3.4 行動制限及びマスクの効果

本モデルでは、行動制限の影響はエージェント毎の最大移動距離によって、マスクの影響はエージェント毎のウイルス吸収率及び排出率によってモデル化している。この条件で、行動制限の効果は大きく、又マスク着用の効果が大きいことも再現できた。

一方、ある期間のみ行動制限し、その後制限を撤廃した場合、感染者数の再増加現象は起こらなかった。実システムでは感染者数の再増加現象が起こったが、その理由は、国外からの感染者流入があったためといえる。

4 パンデミック現象のメカニズム

感染拡大と収束は健康者が感染者と接触する確率に支配され、感染者の回復は体温上昇による免疫力向上効果により、閉システムの場合、系内のウイルス数が時間と共に減少し、それに伴い回復に要する時間も短くなるためである。なお、抗体発生はパンデミック収束の限界ウイルス増殖率を低下させる効果はあるが、必要不可欠な要因ではない。

5 効果的な対策

特に(2)は個人レベルの対策として推奨したい。

- (1) 感染者の隔離、特に国境での感染者の防止
そのための手段としては体温チェック、疑わしい者のみ PCR による詳細チェックが好ましい。
- (2) 各自の体温管理による自主的行動管理
- (3) マスク着用及び閉塞空間での換気
- (4) 一時的行動制限但し対策(1)が前提

6 まとめ

感染過程に関わる現状知見をモデルで表したエージェントベースを構築し、パンデミック拡大と収束の計算結果が実現象と一致していることを示し、そのメカニズムを明らかにした。

本研究は、今年度開設した『メカニズム指向ABMシミュレーション研究部会』の過去の研究事例の一つである。

参考文献

Ogibayashi, S. (2023) An Agent-Based Model of Infectious Diseases That Incorporates the Roles of Immune Cells and Antibodies, In Yvette S. Brewer (Ed), *Infectious Diseases: From Prevention to Control*, Chapter 2, pp.123.